

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N° _____

THÈSE

1151

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Léon BOUTBIEN

EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Né le 25 Février 1915, à Paris

**Contribution à l'étude
du traitement de la maladie d'Addison
par la
désoxycorticostérone**

Président : M. LAUBRY, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N° _____

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Léon BOUTBIEN

EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Né le 25 Février 1915, à Paris

Contribution à l'étude du traitement de la maladie d'Addison par la désoxycorticostérone

Président : M. LAUBRY, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

»	ROUVIERE.
Clinique gynécologique	Léon BINET.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	STROHL.
Clinique thérapeutique médicale	POLONOVSKI.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Robrt DEBRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BRUMPT.
Clinique propédeutique	BAUDOUIN.
Clinique de la Tuberculose	ABRAMI.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MONDOR.
Clinique de cardiologie	LEROUX.
Clinique de neuro-chirurgie	CHAMPY.
Assistance médico-sociale	TIFFENEAU.
Professeurs sans chaire	HARVIER.
»	TANON.
»	BALTHAZARD.
»	LAIGNEL-LAVASTINE.
»	FIESSINGER.
»	CHIRAY
Hygiène et médecine préventive	LOEPER.
Médecine légale	CARNOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CLERC.
Pathologie expérimentale et comparée	Marcel LABBE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	LEREBoullet.
Clinique médicale	NOBECOURT.
»	H. CLAUDE.
»	GOUGEROT.
»	GUILLAIN.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEMIERRE.
Clinique des maladies des enfants	CUNEO.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GOSSET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GREGOIRE.
Clinique des maladies du système nerveux	LENORMANT.
Clinique des maladies infectieuses	TERRIEN.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
»	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
»	LEVY-SOLAL
Clinique ophtalmologique	MOCQUOT.
Clinique urologique	OMBREDANNE.
Clinique d'accouchements	RATHERY.
»	LEMAITRE.
Anatomie	Pierre DUVAL.
Physiologie	Maurice VILLARET.
Physique médicale	TROISIER
Chimie médicale	MATHIEU.
Bactériologie	LAUBRY.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Clovis VINCENT.
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pathologie médicale	HAZARD
Pathologie chirurgicale	HOVELACQUE.
Anatomie pathologique	MULON.
Histologie	OLIVIER.
Pharmacologie et matière médicale	SANNIE
Thérapeutique	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgic.
BARIETY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.
Justin BESANÇON	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgic.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgic.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie Médicale.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.
HUGUENIN	Anat. pathologique.
JOANNON	Hygiène.

MM.

LACOMME	Obstétrique.
LANTURIOL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathol. expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgic.
M. J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurol. et Psychiatrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgic.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgic.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETTI-DUTALLIS	Anat. pathologique.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHEL	Physiologie.
SENÈQUE	Pathologie chirurgic.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathol. chirurgic.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgic.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-LEBO	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-SOYFUS	Pathologie chirurgic.

MM.

LARDENNOIS	Pathologie chirurgic.
LE LORIER	Obstétrique.
SCHWARTZ	Patholog. chirurgicale.
NEVEU-LEMAIRE	Obstétrique.
VAUDESCAL	Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULÉ	
CHABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR-VALLÉRY- RADOT	
SEZARY	

MM.

BASSET	} Clinique Chirurgicale.
BROCC	
CADENAT	
GATELLIER	
MOURE	
QUENU	
VELTER	} Clinique obstétricale.
ECALLE	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Quartier-Maitre Timonier
Mort pour la France.
Le 27 mars 1918.

A MA MÈRE

A MA FEMME

Un souvenir de notre jeunesse.

A M. EMILE BENIGAUD

*En témoignage de ma reconnaissance et
de mon affection.*

A MES BEAUX-PARENTS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

M. LE PROFESSEUR LAUBRY

Professeur de Clinique Cardilogique
à l'Hôpital Broussais

Commandeur de la Légion d'Honneur
Officier de l'ordre de Léopold

Hommage respectueux.

A M. LE DOCTEUR PARAF

Médecin de l'Hospice de Bicêtre
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Il nous a proposé ce sujet de thèse et a
guidé notre travail.
Hommage reconnaissant.*

A M. LE PROFESSEUR DONZELOT

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Beaujon
Chevalier de la Légion d'Honneur

*En reconnaissance pour l'enseignement
qu'il m'a donné.*

A M. LE DOCTEUR PIERRE AMEUILLE

Officier de la Légion d'honneur
Médecin de l'Hôpital Cochin

*En reconnaissance pour l'enseignement
qu'il m'a donné.*

A MES CONFERENCIERS D'EXTERNAT
ET D'INTERNAT :

M. LE DOCTEUR VALENSI
M. LE DOCTEUR ORSONI
M. LE DOCTEUR CH. NEYRAUD
M. LE DOCTEUR L. VILDÉ
M. LE DOCTEUR POL LE COEUR
M. LE PROFESSEUR G. BROUET

Avec toute ma reconnaissance.

A MES CAMARADES OUVRIERS

*Avec lesquels j'ai vécu et travaillé.
La même chaîne nous unit.*

A MES CAMARADES ET AMIS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

STAGE :

Année 1934-1935.

M. LE PROFESSEUR BEZANÇON

M. LE DOCTEUR MATHIEU-PIERRE WEILL

M. LE PROFESSEUR OMBREDANNE

Année 1935-1936.

M. LE PROFESSEUR OMBREDANNE.

M. LE PROFESSEUR E. CHABROL

Année 1937.

M. LE PROFESSEUR GRÉNET

EXTERNAT (suppléant) :

Année 1936-1937.

M. LE PROFESSEUR BROCCQ

EXTERNAT :

Année 1937-1938.

M. LE DOCTEUR AMEUILLE

Année 1938-1939.

M. LE PROFESSEUR DONZELOT

Année 1939.

M. LE DOCTEUR PARAF

PREFACE

Nous nous proposons d'exposer quelques-uns des premiers résultats thérapeutiques obtenus dans la maladie d'Addison, par la désoxycorticostérone, que certains considèrent, sans doute prématurément, comme l'hormone cortico-surrénale syntaétique.

Cette étude nous a été proposée par le Docteur Paraf. Un cas clinique, traité de cette façon, au mois de juillet dernier, dans son service, en constitue le point de départ.

Nous craignons d'avoir démerité de l'objet de notre travail. Il est impertinent de tenter d'apporter des résultats décisifs, des généralisations prématurées, dans un problème en continuelle évolution. Il est suffisamment difficile alors que dans le monde entier l'attention des biologistes, des chimistes et des médecins se concentrent sur les problèmes du cortex surrénal, de faire le point de nos connaissances sur cette question. Chaque année qui s'écoule éclaircit et pénètre plus intimement les phénomènes qui régissent la physiopathologie du cortex surrénal.

Si nous avons volontairement limité notre étude au traitement de la maladie d'Addison qui réalise cliniquement le tableau typique d'une insuf-

fisance corticale absolue, nous espérons pouvoir reprendre ultérieurement l'étude des insuffisances surrénales secondaires ou relatives, liées à un état de déficience en cortine qui apparaissent lorsque l'appel à la glande surrénale devient trop considérable et que la quantité de cortine élaborée devient insuffisante pour l'organisme.

Nous aurions désiré également réaliser quelques expérimentations sur l'animal, qui nous ont été suggérées par cette étude. Nous aurions voulu pouvoir rassembler toutes les observations cliniques rapportées à ce jour sur cette question.

La réalisation de ce travail nous semble être restée en deçà de nos espérances.

Les circonstances dans lesquelles il a été fait en constituent l'excuse.

Nous tenons à exprimer notre gratitude aux Professeurs Carnot, Moreau et Richet et à notre maître le D^r Parel, pour l'aide et les conseils qu'ils ont bien voulu nous donner.

INTRODUCTION

Il est impossible d'aborder l'étude du traitement moderne de la maladie d'Addison sans un bref rappel historique.

Trois grandes étapes ont été successivement franchies.

La première fut essentiellement clinique. Les médecins observèrent un certain nombre de symptômes, individualisant un syndrome. Par la méthode anatomo clinique, ils rattachèrent ce syndrome à la lésion d'un organe.

La seconde étape est expérimentale. Les physiologistes s'efforcèrent de reproduire les syndromes physiques observés tant d'hypofonctionnement que d'hyperfonctionnement, à l'aide de l'extirpation de la glande, des greffes, des injections d'extraits.

La troisième étape est biochimique. Les biochimistes essayent d'isoler la substance responsable des effets de la glande; le couronnement des efforts étant la démonstration de la sécrétion de la substance à l'état physiologique et sa présence dans l'économie.

Tel est le processus dans lequel se situent nos connaissances sur la physiopathologie du cortex surrénal.

En 1855, un médecin anglais, Addison, brosse un tableau magistral de la maladie qui, désormais, porte son nom. Cliniquement elle se caractérise par une asthénie physique et psychique extrême, véritable intoxication de fatigue, par des douleurs abdominales, réalisant un véritable syndrome solaire, par des troubles gastro intestinaux, par des troubles cardiovasculaires dont l'hypotension est un élément fondamental, enfin par la mélanodermie qui est le maître symptôme de l'affection. Quant à l'évolution, elle est fatale. Addison rattache ces troubles à une lésion tuberculeuse, bilatérale des surrénales, qui entraîne une insuffisance surrénale lente avec mélanodermie.

La clinique élargit encore nos connaissances sur les capsules surrénales lorsque Sergent et Léon Bernard publièrent en 1899 un mémoire intitulé : « Sur un syndrome clinique non addisonien, à évolution aiguë lié à l'insuffisance capsulaire ». Après une angine aiguë, qui semblait guérie, un malade fut pris d'une très grande faiblesse, brusquement, s'accompagnant de vomissements, de diarrhée, avec cyanose, refroidissement, état syncopal et dyspnée. Le lendemain matin, faisant effort pour s'asseoir sur son lit, il s'affaissa et mourut. L'examen anatomique suggéra à Sergent l'interprétation des phénomènes observés, les deux capsules surrénales étaient

presque complètement détruites par la tuberculose et aucune autre lésion apparente n'existait.

Ces observations cliniques provoquèrent la curiosité des physiologistes, qui jusqu'alors méconnaissaient l'importance de ce que les anatomistes appelaient des capsules. L'expérimentation sur la glande surrénale fut rendue particulièrement difficile du fait de sa situation profonde, de son petit volume, de ses connexions vasculo nerveuses et de l'existence de surrénales accessoires. Il fallait un animal réactif où l'abord de cette glande fut particulièrement aisé. Cet animal est la grenouille.

Brown Séquard, en 1856, constate que la surrénalectomie totale sur une grenouille provoque la mort. Il en conclut que les capsules surrénales sont indispensables à la vie.

Abelous et Langlois, en 1891-1892, puis Langlois seul (1897) précisent cette expérience princeps. Ils détruisent au thermocautère les capsules surrénales d'une grenouille. Ils décrivent les effets de cette destruction.

Une chute tensionnelle considérable immédiatement après l'opération, la tension artérielle tendant à reprendre son chiffre antérieur. Une phase de latence de 48 heures, après laquelle seulement apparaissent de la prostration, de l'adynamie qui vont en s'accusant jusqu'à la mort, qui est fatale et rapide. Ces auteurs constatent en outre que la mort est plus rapide en été qu'en hiver, plus rapide si on oblige l'animal à bouger. Ils en concluent que

la capsule surrénale est une glande qui a un rôle antitoxique; elle neutralise les poisons curarisants produits par l'activité musculaire. La mort ne se produit pas si on a soin de conserver, bien vascularisé, un fragment de la glande.

Mais la discrimination entre le rôle respectif de la médullaire et de la corticale restait à établir. Biedl opérant sur des sélaciens, profite d'une disposition anatomique particulière. Les deux constituants de la glande sont séparés. Cela permet de réaliser à loisir l'extirpation de l'une ou de l'autre. Houssay opérant sur le chien, arrive à discriminer les rôles respectifs de la cortico surrénale et de la medullo surrénale. Il enlève une surrénale et évide l'autre par curetage, ce qui lui permet de conserver le cortex surrénal. Il obtient ainsi une survie quasi normale de l'animal. Il réalise un syndrome addisonien en supprimant le cortex surrénal.

Ainsi le cortex surrénal joue un rôle indispensable à la vie, alors que la medullo surrénale a un rôle accessoire.

On peut en outre combattre les effets de la surrénalectomie par des greffes, pratiquées dans de bonnes conditions. La transplantation d'une surrénale sur le rein (Busch et Van Bergen) ou mieux sur l'ovaire (Ingles, Hallen, Haslerad) permet la survie de l'animal surrénalectomisé. Or, comme au cours d'une telle transplantation, la médullaire disparaît, le rôle indispensable du cortex est encore de cette façon mis en évidence.

Cependant la découverte de l'adrénaline par Takamine, et sa synthèse ont ensuite concentré tous les travaux. Ce n'est qu'en 1927 qu'une nouvelle étape, étape biochimique, précise le rôle du cortex surrénal.

En 1927, deux biologistes américains, Stewart et Rogoff, réussissent à préparer en partant du cortex surrénal, un extrait aqueux glyciné, dont l'administration au rat surrénalectomisé augmentait considérablement la survie. De cette découverte ils conclurent que le cortex sécrétait une hormone dont l'absence conditionnait l'apparition de la maladie d'Addison. La même année Hartmann et ses collaborateurs, préparaient un extrait aqueux, obtenu par précipitation saline, qu'ils appelèrent cortine, possédant les mêmes propriétés, ne contenant ni adrénaline, ni lipoides.

En 1929, Swingle et Pfiffner confirmant les précédentes recherches réussissent à obtenir des extraits corticaux plus actifs, en utilisant des solvants organiques. Ils étaient capables de maintenir en vie les animaux décapsulés tant que durait l'administration de ces extraits. L'administration par voie buccale, mais à doses plus élevées, permettait le même résultat (Britton, Flippin, Silvette 1931).

On disposait ainsi d'un test sûr permettant d'entreprendre l'isolement du principe hormonal, notamment en évaluant l'activité spécifique des produits isolés au moyen d'unités conventionnelles, unités rat, chat ou chien.

Leur application thérapeutique au traitement de la maladie d'Addison ne justifia pas les espoirs considérables qu'ils avaient suscités.

Parallèlement le syndrome humoral de la maladie d'Addison se précisait.

Nous allons en rappeler les principaux éléments.

1° *L'équilibre sodium-potassium est rompu.*

Dès 1926 Kurland et Baumann constatent chez le lapin décapsulé une diminution du sodium de 15 %, une diminution du chlore plasmatique de 9 % et une augmentation du potassium de 40 %. La même année Bantling et Gairus, puis en 1927 Corey, puis plus tard Marine et Baumann, Stewart et Rogoff, constatent l'influence de l'administration de NaCl chez l'animal décapsulé, administration qui permet une survie de quinze jours. En 1931 Achard et Rivoire constatent sans l'interpréter, l'heureux effet du chlorure de sodium dans le traitement de la maladie d'Addison. En 1932 Loeb et ses collaborateurs, puis Zwemer et Sullivan montrent les modalités et l'importance de ce phénomène. L'épreuve des bilans minéraux met en évidence que l'abaissement du taux du sodium est la conséquence d'une élimination du NaCl supérieure à l'ingestion. Cette déperdition est de l'ordre de 18 % pour le sodium, en moyenne, la diminution parallèle du chlore étant

moins nette. Cela a pour conséquence directe une acidose, traduite par un abaissement de la réserve alcaline et du CO^2 . Il faut donc admettre qu'il y a déperdition de bicarbonate de sodium.

Welder et Kendall (en 1936) ont démontré que ces troubles du métabolisme du sodium étaient en réalité secondaires à une altération du métabolisme de potassium. Il existe en effet chez l'animal décapsulé une tendance à la rétention du potassium dont le taux peut augmenter de 40 %. Cette rétention du potassium se manifeste d'une part par une élévation du taux du potassium plasmatique, d'autre part par un bilan minéral positif, l'élimination étant inférieure à l'ingestion, et enfin par une augmentation du potassium intracellulaire (Zwemer et Sullivan). Le K est par excellence le cation cellulaire et on a admis que son accumulation dans le sérum était le résultat d'une destruction tissulaire. Un régime riche en potassium précipite la mort de l'animal et alors qu'un régime pauvre en potassium prolonge la survie. Enfin expérimentalement les physiologistes ont démontré que toute rétention de potassium déterminait une exagération de l'excrétion du sodium.

2° Le métabolisme des électrolytes est de ce fait perturbé. Cette perturbation entraîne une redistribution de l'eau intra et extra cellulaire. On constate une diminution considérable de la masse sanguine

de l'ordre de 50 %, avec comme contre-partie une augmentation des liquides intra cellulaires.

Pour M. Rivoire, c'est à cette perturbation de l'équilibre hydrique qu'il faut attribuer la plupart des symptômes de l'insuffisance surrénale.

3° Il existe en outre une relation entre l'élévation de la Kaliémie et celle de l'urée. Le taux de l'urée s'élève parallèlement à celui du potassium. L'élimination urinaire du potassium et des corps azotés non protéiques est entravée.

4° La surrénalectomie entraîne encore une chute progressive de la glycémie, une diminution considérable du glycogène hépatique et tissulaire. Cet abaissement semble lié à un trouble de résorption des glucides dans l'intestin.

5° On a également trouvé un trouble de la résorption des matières grasses, un trouble métabolique de la cholestérine. M. Binet a justement insisté sur l'augmentation du rapport glutathionémique. Le glutathion oxydé augmente, le glutathion réduit diminue.

6° La carence en vitamines C est encore constatée. L'acide ascorbique injecté à un addisonnien ne s'accompagne pas comme chez le sujet normal d'une élimination presque immédiate, mais au contraire son élimination est retardée.

Parallèlement les préparations d'extraits corticaux acquerraient une efficacité plus grande et plus constante. La purification poussée des extraits permit d'isoler plusieurs substances cristallisées qui furent étudiées par Kendall et ses collaborateurs, par Winterstein et Pfiffner (1935), par Reichstein (1936). Parmi ces substances cristallisées, appartenant au même type structural, celui de l'alloprégnane, c'est-à-dire l'un des stérols constituant le squelette des hormones sexuelles, les auteurs sont parvenus à isoler un produit cristallisé que son activité permet de considérer comme l'hormone corticale, la corticostérone. En 1937 Reichstein réussit la synthèse de la désoxycorticostérone.

CHAPITRE PREMIER

L'HORMONE CORTICO SURRÉNALE ; SA CONSTITUTION CHIMIQUE.

Nos connaissances sur la région corticale des surrénales ont progressé considérablement depuis dix ans. Un long chemin a dû être parcouru à partir de la découverte de l'hormone par voie physiologique jusqu'à l'isolement de l'individu chimique, la détermination de sa constitution et la réalisation de sa synthèse.

Tout d'abord pour étudier l'activité des substances isolées par la méthode chimique, il était nécessaire d'en mesurer les effets par un effet physiologique. Or ces effets physiologiques ne sont pas sous l'unique dépendance de la substance expérimentée, mais également sous celle des influences extérieures. Dans l'application pratique des mesures physiologiques, il fallait élaborer des méthodes reproductibles. Or les conditions à observer dans certains tests physiologiques sont souvent si difficiles à définir « que l'on ne peut comparer qu'avec beaucoup de circonspection des mesures faites dans des laboratoires différents » (Ruzicka).

Tests biologiques

Swingle et Pfiffner, en 1929, puis Vars (en 1934) définissent une unité chien. C'est la quan-

tité minimum d'hormone qui par kilo d'animal décapsulé, maintient l'animal en survie avec conservation de son poids et de son taux d'urée sanguine.

L'unité rat, proposée par Kütz, Grollmann, et Firor, est la quantité d'hormone qui administrée quotidiennement à des rats décapsulés de 150 gr. est nécessaire pour maintenir dans un état normal, pendant quatre jours, au moins trois animaux sur cinq. Cet état normal étant contrôlé par le test de fatigabilité musculaire (Evernet et Fremery 1932) ou par le test du travail musculaire (Ingle 1933-1935) ou par la facilité de nager (Garrenström 1937).

Une unité rat représente environ 50 à 100 unités chien. Un rat exige donc par unité de poids 500 fois plus d'hormone que le chien (Reichstein 1936).

Une cause d'erreur doit être signalée : la fréquence de surrénales accessoires chez le rat qui compensent la décapsulation. Il faut également administrer les extraits deux jours avant la surrénalectomie sinon l'animal peut entrer dans une insuffisance surrénale grave irréversible.

Pour fixer un ordre de grandeur, par la méthode de Swingle et Pfiffner qui semble la meilleure, il faut 5 kgs de glande surrénale pour obtenir 100 cm³ d'extrait soit 50 unités chien environ (Rivoire). Il faut en déduire la faible teneur de la cortine surrénale en principe actif, teneur évaluée par les biochimistes à 1 pour 50.000.

De nombreux tests ont été proposés : les uns basés sur la croissance de jeunes rats (Lück) de va-

leur restreinte, d'autres basés sur les variations du poids, du taux de l'urée. La détermination d'une unité standard a été tentée par Magistris. L'unité étant la plus petite quantité d'extrait qui injectée chaque jour pouvait maintenir en vie un lapin de 2 kgs ayant subi la surrénalectomie en un temps.

Comme l'existence de glandes surnuméraires rend les résultats incertains, Reiss, Balint et Aronson ont proposé d'enlever l'hypophyse en même temps que la surrénale; les surrénales surnuméraires ainsi privées de l'hormone corticotrope ne peuvent plus alors exercer d'action compensatrice.

Un autre test qui éclaire le mode d'action de l'hormone cortico surrénale a été proposé par Verzar et Laszt. Alors que l'animal normal supporte très bien l'ingestion de glucose en solution hypertonique, glucose qui est rapidement résorbé, l'animal décapsulé perd son pouvoir de résorption pour le glucose la solution hypertonique non résorbée reste alors dans le tube digestif et y attire l'eau et le sodium. Il en résulte des diarrhées profuses, une exsiccose et une hyponatrémie qui serait responsable de la mort. Chez le rat décapsulé huit jours après l'opération, on introduit au moyen d'une sonde gastrique, 5 cc. d'une solution de glucose à 50 %. Si l'animal n'a pas reçu d'hormone corticale, il meurt dans les trois à six heures. Les auteurs ont pu déterminer par ce procédé la dose des divers extraits qui préserve l'animal de la mort. Par exemple la dose active de corticostérone est 2 mgr.

(Reichstein), 1 à 1 cc. 5 pour la cortine, 0,8 à 1 cc. 5 pour l'eucortone.

Isolement de l'hormone cortico surrénale

Le travail d'isolement de l'hormone cortico surrénale fut menée simultanément dans plusieurs laboratoires. Il fallait enrichir en principe actif (cortine) l'extrait brut. Cet enrichissement se fait suivant le procédé de démixtion.

Une méthode efficace est décrite par Swingle et Pfiffner (1931). L'adrénaline, qui trouble les expériences physiologiques, ne peut être éliminée à l'aide d'hydroxydes alcalins, car la cortine elle-même est détruite par les réactifs, mais l'adrénaline peut être retenue par absorption ou par traitement par des acides minéraux. L'enrichissement en cortine au cours du fractionnement peut être suivi à l'aide des différents tests physiologiques que nous avons exposés.

Partant d'extraits concentrés de la glande surrénale on a réussi, dans plusieurs laboratoires et à peu près en même temps à isoler un certain nombre de substances, onze jusqu'ici, très voisines au point de vue chimique.

Kendall et ses collaborateurs isolèrent en 1934 diverses substances cristallisées parmi lesquelles l'une cristallisée était considérée comme l'hormone cortico-surrénale de formule :



et représentée par le schéma :



Toutefois le produit n'était pas absolument pur. C'est Reichstein qui réussit le premier à l'isoler à l'état pur et en faire l'étude physiologique. Il utilise le réactif de Gerard et Sandulesco qui donne avec les cétones des combinaisons solubles dans l'eau et insolubles, autant que possible dans les solvants organiques non hydroxylés. Utilisant les vitesses inégales que présentent, d'une part l'action du réactif et de l'autre l'hydrolyse des combinaisons ainsi formées, Reichstein (1936) isola toute une série de principes immédiats. Chacune des fractions obtenues fut divisée en plusieurs autres et c'est dans la fraction A, identique au composé A de Wintersstein et Pfiffner, au composé D de Kendall, et au composé E de Myers, Mason et Kendall (1936) que fut isolée une fraction A₂ contenant presque toute l'activité cortinique qui représente l'hormone cortico surrénale. Reichstein l'appela corticostérone.

Les travaux de Reichstein et Kendall ont permis d'éclairer d'une façon très complète ces combinaisons, dont l'une est un dérivé de l'androstrane et les dix autres du prégnane. Parmi ces dernières, quatre seulement ont montré une activité analogue à celle de la cortine, tandis que les autres ne prennent probablement aucune part à l'activité caracté-

ristique de la région corticale de la glande surrénale.

On n'a cependant pas pu amener à l'état cristallisé l'ensemble des substances auxquelles on doit l'action de la cortine; en effet, la majeure partie de la substance active n'a encore été obtenue qu'à l'état amorphe soluble dans l'eau; après avoir été fortement enrichie, elle accuse par unité de poids une activité plus grande encore que la corticostérone, la plus active jusqu'ici parmi les constituants cristallisés de la cortine.

D'autres principes ont été isolés qui n'ont aucun rapport structural avec les stéroles prénaniques et qui semblent n'avoir aucun caractère hormonal, Vitamine A (Chevallier, Malméjac et Choron), Vitamine B (constituant fondamental du ferment respiratoire de Warburg), Vitamine C ou acide ascorbique (Szent Györgyi), glutathion (Ferrari) et enfin un dipeptide la L leucylproline (Winterstein et Pfiffner).

La corticostérone est un produit cristallisé de formule $C^{21}H^{34}O^5$, soluble dans l'eau et dans divers solvants organiques : éther, acétate d'éthyle, benzène. Elle possède une fonction cétone et une bande d'absorption dans l'ultra violet à $240\ \mu$, ce qui indique l'existence d'une double liaison α et β par rapport à cette fonction.

Elle ne réduit ni la liqueur de Fehling ni le nitrate d'argent ammoniacal; elle est très sensible à l'action des alcalins (soude décinormale).

Elle fond à 180-182° (Reichstein et Laqueur). La substance B de Kendall, Mason, Hoehn et Mac Kenzie, que ces auteurs considèrent comme la corticostérone de Reichstein, a pour formule $C^{21}H^{30}O^4$ et fond à 177°-179°.

L'essai physiologique de la corticostérone effectué par de Fremeury, Laqueur, Reichstein, Spanhoff et Uyldert chez les chiens et les rats surrénalectomisés a montré qu'elle est 20.000 fois plus active qu'une solution standard de cortine (extrait cortico surrénal).

Avant d'entrer dans l'étude détaillée de la constitution chimique, nous rappellerons la méthode d'extraction de Reichstein (1936 I à V).

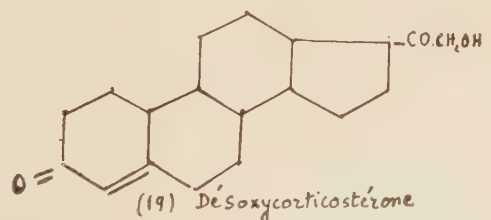
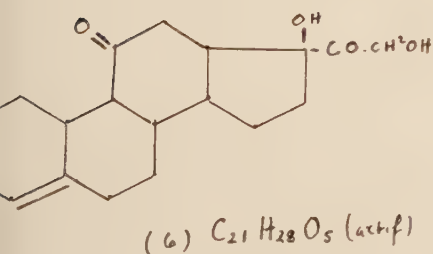
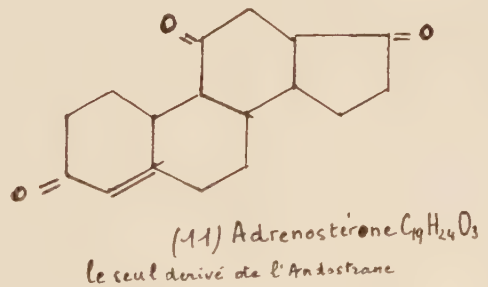
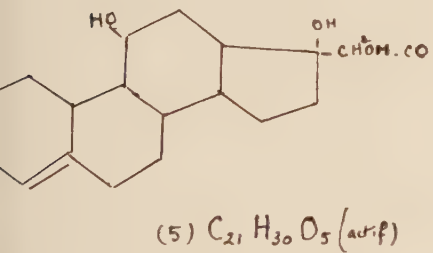
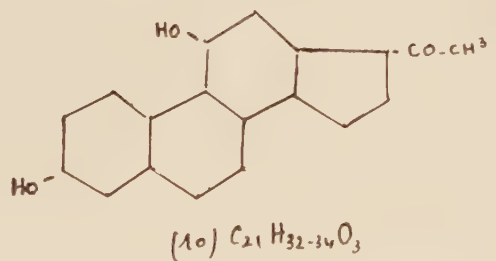
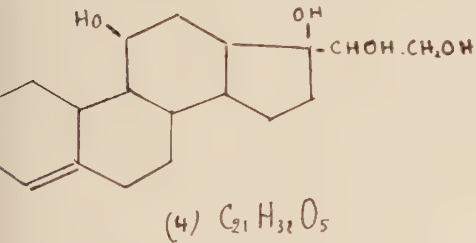
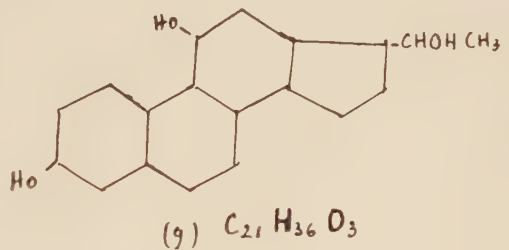
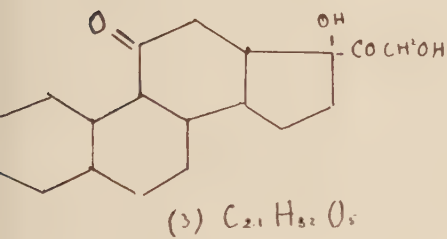
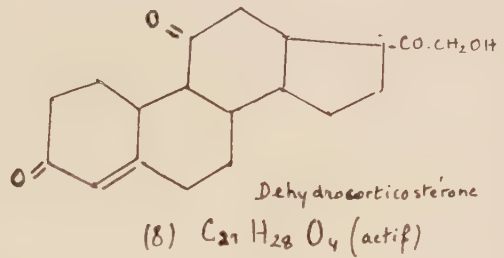
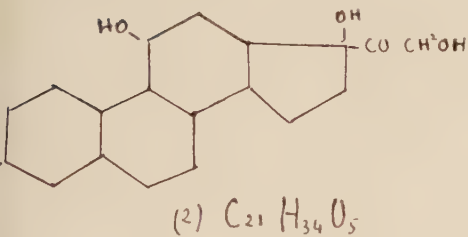
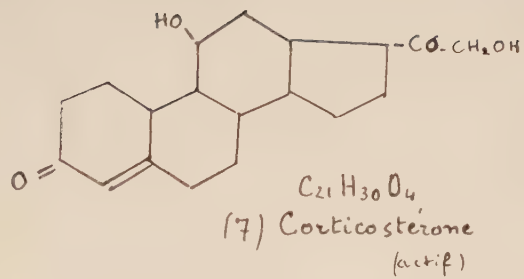
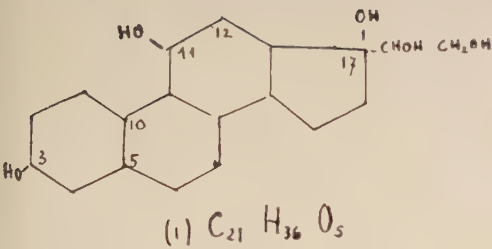
L'extrait alcoolique total des surrénales après traitement par le charbon activé (permutite) qui lui enlève la majeure partie de son adrénaline est concentré dans le vide et le résidu agité plusieurs fois avec du pentane pur et celui-ci avec l'alcool méthylique à 30 %, qu'on acidule légèrement au moment de la décantation. La couche alcoolique aqueuse qui contient l'hormone est neutralisée exactement et évaporée dans le vide et le résidu acidulé légèrement épuisé par l'éther. La solution éthérée après lavage répété et dessication est évaporée et le résidu, dont l'activité cortinique est d'une unité rat par mg, est soumis à l'action du réactif de Gérard et Sandulesco qui permet le fractionnement.

Constitution chimique

Sur les dix dérivés du prégnane, six contiennent cinq atomes d'oxygène (de I à VI), deux en contiennent quatre, deux en contiennent trois. Il s'agit donc de combinaisons plus riches en oxygène que celles du groupe des prégnanes des hormones sexuelles. Les cinq composés saturés I, II, III, IX, X sont : de I à III du type alloprégnane (type du cholestane) tandis que la composition des composés IX et X n'est pas encore définie. Tous les autres sont des cétones non saturés en α et β .

On a admis que la double liaison se trouvait en 4 - 5, comme dans la cholestanone, la progestérone, le testostérone. Mais ce n'est pas irréfutable. Il est très probable que la cortine possède une double liaison à la même place que les autres stéroïdes naturels. La position des atomes d'oxygène dans les onze formules indiquées n'est démontrée complètement que dans quelques cas particuliers.

(Voir feuille de formules ci-après)



Parmi les substances indiquées, la corticostérone et la déshydrocorticostérone sont les mieux étudiées. La corticostérone s'est montrée la plus active au point de vue physiologique.

Et on a également réussi sa transformation en déshydrocorticostérone, en soumettant le mono acétate de la corticostérone à l'oxydation chromique et en élimenant ensuite le radical acétique par saponification.

Synthèse

L'incertitude qui subsistait encore primitivement concernant la constitution des composants de la cortine a été levée d'une façon très élégante par Reichstein, par la préparation artificielle de la désoxycorticostérone. Celle-ci est une combinaison qui contient un groupe hydroxyle de moins que la corticostérone mais qui s'en rapproche au point de vue physiologique.

Préparation

Par dégradation du stigmastérol on peut préparer l'acide D5-3-oxyetiocholénique ; puis on le transforme en chlorure d'acide ; l'action du diazo-

méthane fournit la diazocétone acétylée dont le groupe acétyle peut être éliminé par saponification alcaline ménagée ; l'oxydiazocétone obtenue, chauffée avec de l'acide acétique glacial donne le mono-acétate acétylé en 21 ; enfin par bromuration, oxydation de l'hydroxyle -3 puis débromuration et saponification acide on obtient finalement la désoxycorticostérone.

Discussion sur la constitution chimique

On est jusqu'ici peu renseigné sur les rapports entre la constitution chimique et l'activité physiologique de ce groupe. La desoxycorticostérone est le composé le plus simple du groupe qui présente l'activité de la cortine ; peut-être des simplifications supplémentaires de la molécule ne sont-elles plus compatibles avec cette forme d'activité physiologique. Ruzicka fait remarquer que l'activité des combinaisons VI-VII-VIII disparaît après hydrogénation de la double soudure ; on doit donc admettre que le caractère non saturé est aussi indispensable pour l'obtention de cette action physiologique typique, que dans les cas de la progestérone. La desoxycorticostérone pourrait également s'appeler la 21-oxy-progestérone ; puisque la progestérone ne possède pas l'action de la cortine, il en résulte clairement la nécessité de la présence du groupe hydroxyle en 21. Par contre l'hydroxyle en position 11 ne semble jouer qu'un rôle secondaire ; enfin il y a lieu

encore de remarquer que le radical hydroxyle en position 17 des combinaisons V et VI a probablement pour effet un abaissement de l'activité physiologique. Les propriétés physiologiques ressemblent étroitement à l'hormone cortico surrénale. Chez l'animal surrénalectomisé, elle agit comme la corticostérone, bien que son activité spécifique soit trois fois plus faible. Son point de fusion est à 136-138°.

MODE D'ACTION DE LA SUBSTANCE ACTIVE DE LA CORTICO SURRÉNALE

La désoxycorticostérone est capable de maintenir en vie les animaux décapsulés et de supprimer l'ensemble des divers symptômes consécutifs à la décapsulation, à savoir les troubles du métabolisme général et des troubles fonctionnels.

La pluralité d'action de l'hormone cortico surrénale, ou de son composé synthétique la désoxycorticostérone, ayant une action similaire, pose un problème physiologique capital. Trouver le lien causal entre ces différents symptômes apparemment si différents. En effet, différents auteurs ont découvert à la suite d'une déficience surrénalienne trois groupes de phénomènes :

1° Troubles dans le métabolisme des électrolytes et de l'eau (Loeb et ses collaborateurs);

2° En l'absence de cortine il ne se produit pas une phosphorylation et par conséquent la synthèse, la transformation, la dégradation des différentes substances cellulaires (Verzar);

3° Apparition de substance d'insuffisance de corticosurrénale (Riml).

D'après Loeb et ses collaborateurs, il y a à la suite d'une surrénalectomie, une augmentation de la diurèse, le chlorure de sodium éliminé est deux à trois fois supérieur à la normale. Ces phénomènes sont réversibles par administration de la cortine. Mais le choc anhydrémique est plus considérable que l'élimination extérieure d'eau et de sel. D'après Swingle, l'eau du sang et de l'interstice (le comportement de ces deux systèmes allant en parallèle) est éliminée dans les tissus, surtout musculaires, ce passage est entre autres dû à l'acidose consécutive à l'activité musculaire (Van Slyke, Wu, Mac Léan). Les cellules se gonflent normalement, la cellule réagit en éliminant du potassium sans éliminer de l'eau (Kerpel, Fronius). Le potassium ordinaire non diffusible est transformé en une forme diffusible. Probablement dans les muscles une grande partie des bases, surtout du potassium, est liée aux ions protéiques, étant ainsi indiffusible (Gamble, Peters, Van Slyke). Dans l'insuffisance surrénalienne, ces fonctions sont probablement lésées. Les cellules sont plus riches en eau, ne se gonflent pas, leur teneur en potassium reste à peu près constante (Zwemer et Truszkowski). Puisque cette eau cellulaire ne peut provenir que du sang et de l'espace inter-cellulaire, il se produit dans le sang et le liquide des tissus interstitiels une hypotonie osmotique pour la compensation de laquelle une partie du chlorure de sodium humoral doit disparaître des humeurs organiques et une partie de l'eau humorale de l'orga-

nisme. En effet, en présence d'une insuffisance de corticosurrénale le rein élimine des sels de l'espace interstitiel, surtout du chlorure de sodium tandis qu'en état de suffisance corticosurrénale ce sont principalement les sels des cellules, notamment le Potassium, le Phosphore et l'Azote qui sont éliminés par les urines (Harmop, Nicholson, Strauss).

Ainsi se ferme le cycle entre la déficience en cortines et les troubles du métabolisme des électrolytes dont nous venons de parler.

II. — De nombreux processus de composition, de transformation, et de dédoublement sont liés à la phosphorylation. Les phosphorylations lors du travail musculaire sont les mieux connues (Parnas). Beznak et ses collaborateurs ont constaté qu'une hypertrophie surrénalienne aiguë se produit à la suite d'un grand effort musculaire. Ils étudièrent l'influence des vitamines sur l'activité musculaire. Ces auteurs ont constaté que l'administration de levures empêche l'hypertrophie des surrénales. Le principe actif de la levure est l'acide flavine phosphorique. La flavine seule, est inactive ainsi que la cortine seule, lorsque les animaux reçoivent une nourriture exempte de flavine. Pour conserver la vie d'animaux surrénalectomisés aussi bien la cortine que la flavine sont indispensables. Puisque l'acide flavine phosphorique possède la même activité que cortine + flavine, il faut supposer avec Verzar que la cortine provoque la phosphorylation

de la flavine en acide flavine phosphorique. Si après un effort musculaire une hypertrophie surrénalienne se produit chez l'animal, si cette hypertrophie cède à l'acide flavine phosphorique, on peut interpréter l'augmentation du volume des surrénales comme un état consécutif à une déficience passagère en cortine, avec une hypertrophie réactive de l'organe. Il s'agit là d'un état de déficience qui est dû à ce que la cortico surrénale, en présence de l'apparition excessive de produits de métabolisme n'est plus capable d'élaborer de la cortine en quantité suffisante. Nous avons vu que cette notion sert à établir les tests biologiques. On conçoit son énorme intérêt thérapeutique.

Si les phosphorylisations lors du travail musculaire sont les mieux connues, dans les autres processus tels que résorption de glucose et de graisse à partir de l'intestin, transport de graisse d'un dépôt organique à un autre, elles sont indispensables. Ces phosphorylisations sont assurées par la cortine, non par voie directe, mais probablement à l'aide du ferment jaune de la respiration. Nous avons vu que la cortine provoque la phosphorylation de la flavine en acide flavine phosphorique, qui donne avec les protides le ferment jaune de Warburg et Christian.

Ce complexe acide flavine phosphorique-protide agit par la suite comme un porteur d'acide phosphorique aux autres substances ayant besoin de phosphorylation. Il est possible pour Riml et Ver-

zar qu'il perde à cette occasion son complexe phosphorique, ne réalisant la resynthèse qu'en présence de cortine.

III. — Dans l'insuffisance surrénalienne une substance apparaît dans le sang que Riml appelle « substance d'insuffisance cortico surrénalienne ». Sa concentration dans le sérum renseigne sur les besoins en cortine, c'est-à-dire sur le degré d'insuffisance cortico surrénalienne. C'est un produit de dédoublement car elle est décelable après autolyse cellulaire. On peut empêcher l'augmentation de cette substance et probablement d'autres, dans le sang par l'administration de doses adéquates de cortine. Les symptômes de l'insuffisance cortico surrénalienne sont régis :

en partie par l'apparition de cette substance (si on autolyse dans une solution de chlorure de sodium physiologique une bouillie d'organes en suspension, il se forme une substance dialysable qui, injectée à l'animal, produit une augmentation de volume des surrénales. L'administration simultanée de cortine atténue ou annule les effets de cette substance. Ceci démontre qu'à la suite de toute lésion tissulaire, il y a une surproduction de substance nécessitant de la cortine et si elle devient excessive un état de déficience en cortine se produit;

en partie par la phosphorylation insuffisante d'autres substances cellulaires et les troubles consé-

cutifs dans le métabolisme des électrolytes et de l'eau.

Nous rapportons l'essai d'englober dans un tableau d'ensemble les symptômes d'insuffisance cortico surrénalienne proposé par Riml.

Lors du travail cellulaire et dans de nombreuses lésions cellulaires, les graisses, les protéines et les glycogènes sont dédoublés. Lors de ce processus se forme entre autres produits de dédoublement la substance d'insuffisance cortico surrénalienne. Celle-ci stimule la formation de cortine, qui par phosphorylation, assure la suite du dédoublement de la substance d'insuffisance cortico surrénalienne ou sa synthèse renouvelée, ainsi que celle d'autres produits de dédoublement nécessitant la phosphorylation. Normalement, les déchets résultant de l'activité cellulaire, tels que le potassium, l'azote et les phosphates sont éliminés. Une déviation du rapport chlorure de sodium-eau, avec gonflement des cellules n'est que de nature passagère tant qu'il n'y a pas d'insuffisance en cortine. Mais s'il y a déficience en cortine, le dédoublement est incomplet, car la phosphorylation intermédiaire fait défaut. La substance d'insuffisance cortico surrénalienne, et peut-être d'autres substances nécessitant la phosphorylation, s'accumulent. Le potassium ne devient pas osmotiquement actif sans encore devenir diffusible, car il ne peut se libérer de sa protéine, ou de son produit de dédoublement, en raison du défaut d'une nouvelle dégradation. Pour maintenir l'isolo-

nie cellulaire troublée par le potassium non diffusible, l'eau est absorbée à partir de sang et de l'espace cellulaire. Pour conserver alors l'isotonie dans le milieu intérieur, il faut que du chlorure de sodium et de l'eau soient éliminées par les reins. L'eau humorale disparaît donc du sang et du liquide cellulaire dans deux directions : d'un part dans les cellules qui se gonflent et d'autre part dans l'urine accompagnant le chlorure de sodium éliminé. Il se produit donc une forte anhydrémie, une hypochlorémie et une diminution du taux sanguin du sodium qui provoquent une azotémie. Si on administre la cortine, le processus de dégradation peut être à nouveau réglé. Le liquide des cellules intestielles passe alors dans l'espace intercellulaire car le potassium, sous forme diffusible, peut émigrer de la cellule ; mais l'eau est encore retenue en partie dans l'espace intercellulaire en raison de l'appauvrissement de l'organisme en chlorure de sodium. Par conséquent, dans l'insuffisance cortico-surrénaliennne, la diurèse augmente après l'administration de cortine, comme l'ont décrit Harrop-Nicholson-Strauss. Et comme la dégradation est maintenant complète (en présence de cortine) des phosphates et de l'azote réapparaissent dans l'urine ; le chlorure de sodium apporté est retenu en remplacement de celui qui était perdu pour fixer l'eau et empêcher la dessiccation. Dans les insuffisances cortico-surrénaliennes le chlorure de sodium déploie une action favorable, parce qu'il compense le manque en chlo-

rure de sodium du sang et de l'espace intercellulaire. L'eau peut donc être liée et les phénomènes consécutifs à un manque d'eau et de chlorure de sodium ne se produisent pas. Mais le chlorure de sodium ne reste pourtant pas dans l'organisme, puisqu'il ne peut être fixé et qu'il existe un « diabète salé ». L'apport de Cl Na peut empêcher en partie l'apparition de phénomènes graves d'insuffisance. Il est possible également que le chlorure de sodium favorise l'élimination plus abondante de la substance de l'insuffisance surrénalienne, nocive à l'organisme lorsqu'elle atteint une concentration trop forte. On peut donc établir le rapport de la façon suivante :

La déficience en cortine est cause d'une phosphorylation insuffisante. Le manque de phosphorylation provoque des troubles graves dans le métabolisme intermédiaire, l'une de ces conséquences étant l'augmentation de la substance d'insuffisance cortico-surrénalienne. Celle-ci pour être dégradée, nécessite l'intervention de la cortine ; du point de vue fonctionnel elle agit comme stimulant de la formation de cortine et anatomiquement comme stimulant des modifications de la cortico-surrénale. Une autre conséquence du manque de phosphorylation est l'apparition du potassium osmotiquement actif, mais indiffusible, étant probablement lié à des complexes protéiques. Les troubles du métabolisme des électrolytes en sont la conséquence.

Une objection cependant doit être signalée. Les

α cétoles sont-ils capables de catalyser les actions de phosphorylation ? Certes, Langembeck réussit *in vitro* à l'aide des α cétoles simples à reproduire de l'esterase. La même action se produit-elle *in vivo* ? Mais on peut, toutefois, concevoir qu'*in vivo* la corticostérone agit comme transporteur d'acide phosphorique et catalyse ainsi les échanges d'hydrates de carbone et de corps gras (Ruzicka).

Il résulte l'application d'une thérapeutique dans les états que nous venons d'exposer. L'administration de cortine, hormono-thérapie substitution, peut faire disparaître plus ou moins rapidement les troubles consécutifs à la lésion mais n'agit pas sur la lésion elle-même.

Nous allons donc étudier les conceptions du traitement moderne de la maladie d'Addison, en voir les indications, les difficultés et rapporter les observations cliniques de cas traités par la désoxycorticostérone.

OBSERVATIONS CLINIQUES

L'application au traitement de la maladie d'Addison de la désoxycorticostérone est de date récente en France. Nous allons tout d'abord exposer les observations que nous avons pu recueillir ; trois d'entre elles sont inédites. Nous essayerons ensuite d'aborder la discussion du traitement moderne de la maladie d'Addison.

OBSERVATION N° 1

*Recueillie dans le service de notre Maître
le Docteur Paraf*

Le jeune C... André, âgé de 16 ans 1/2, entre dans le service du Docteur Paraf à l'Hospice de Bicêtre, le 9 juillet dans la soirée. Il est très asthénisé et présente des vomissements incoercibles. Son asthénie est si marquée qu'il ne peut répondre aux questions. Son père, qui l'accompagne, fournit les renseignements.

Il était traité en ville pour une tuberculose tibio-tarsienne droite, remontant à quelques mois, lésion qui avait été plâtrée. L'état général s'était

maintenu bon jusqu'à la fin du mois de juin 1939. La puberté s'était effectuée normalement.

Au début de juillet il accuse des troubles digestifs, nausées, vomissements, anorexie, mais pas de diarrhée. Quelques jours plus tard la pigmentation apparaît.

Au cours de la visite du 10 juillet, l'interne constatant son asthénie profonde, sa pigmentation, ses vomissements, sa température à 39° , porte le diagnostic de maladie d'Addison. C'est l'évidence.

La pigmentation, brun noir, de coloration très foncée, prédomine aux mamelons et sur les organes génitaux. On constate l'existence de plaques ardoisées à la face interne de la muqueuse jugale et sur la pointe de la langue.

L'asthénie est très marquée. Les vomissements sont abondants et fréquents. La température est à 39° le matin, à $38^{\circ}4$ le soir. Le jeune malade se plaint de douleurs très violentes dans l'épigastre et dans l'hypocondre gauche.

L'examen complet du malade n'apporte pas d'autres renseignements. Le foie et la rate sont normaux. Il n'y a pas de signes abdominaux. Le cœur est normal, cependant que les bruits sont assourdis. La tension artérielle difficile à prendre est à $8\ 1/2-6$. L'examen des poumons n'apporte pas d'éléments nouveaux, pas plus que l'examen neurologique. Il n'est pas question, devant son état de faiblesse, de le déplacer pour pratiquer une radiographie.

Il tient son bras droit en demi-flexion, par suite

d'une escharre veineuse. Comme du côté opposé les veines sont peu apparentes, les examens sérologiques seront considérablement gênés.

Dans la nuit du 10 au 11 juillet se produit une aggravation catastrophique. L'asthénie est profonde, le malade somnolent ne réagit plus qu'aux excitations fortes. La langue est sèche ; les vomissements sont si fréquents qu'ils réalisent une intolérance gastrique absolue. Les urines sont très peu abondantes, mais ne contiennent ni sucre, ni albumine. Le taux de la glycémie est abaissé à 0 gr. 66 p. 1.000. La numération globulaire n'apporte pas d'éléments normaux : 95 % d'hémoglobine, 5.015.000 globules rouges, 7.600 globules blancs. La formule sanguine s'établit comme suit : 60 neutro, 2 eosino, 1 macro, 7 monocytes, 30 lymphocytes.

Le traitement institué comporte pour la journée 1/2 mg. d'atropine, une injection de 500 cc. de sérum physiologique salé et une injection de 250 cc. de sérum glucosé.

Le 12 juillet 1939, l'état général est allé en s'aggravant. Tous les signes se sont accusés. La température tombée à 37°4 le matin est remontée à 38°4 le soir. Le pouls bat aux environ de 120. La diurèse est de 1 litre. La T.A. est de 7 1/2-5. Elle est difficile à prendre.

Le traitement institué comporte :

1° L'injection intraveineuse de 20 cc. de Cl Na à 10 %. On continuera dans les jours suivants la

rechloruration à raison de 4 gr. par jour par voie orale.

2° L'injection sous-cutanée de 1.000 cc. de sérum physiologique.

3° On commence le traitement par le Syncortyl (monoacétate de désoxycorticostérone). On injecte par voie intramusculaire deux ampoules de 5 cc. soit 10 mg. de substance active.

L'adrénaline complète le traitement.

Le 13 juillet on ne constate aucune amélioration ; bien plus, l'aggravation semble manifeste. La température à 38°6 le matin est passée à 39°4 le soir. Le pouls est à 130. La T.A. est à 8-5.

Le malade offre l'aspect clinique d'un agonisant. On maintient le traitement de la veille mais on augmente la quantité de désoxycorticostérone, passant de 2 à 3 ampoules de 5 cc.

À 22 heures, l'interne constate une élévation tensionnelle portant sur la maxima 11 1/2-5.

Le 14 juillet au matin, le tableau qui s'offre à nous est particulièrement réconfortant. Le malade est assis dans son lit et parcourt son journal. Sa température est encore à 38°4, mais son pouls se ralentit. La diurèse par contre est très réduite : 300 cm³ ; on continue le syncortyl à raison de 2 ampoules de 5 cc., le sérum physiologique.

Le 16 juillet la température est à 37°4. Le pouls s'est parallèlement ralenti. La diurèse atteint

1.500 cm³. L'amélioration clinique va de pair avec l'amélioration des signes généraux.

Comme nous manquons de Syncortyl, on institue un traitement par les extraits cortico-surrénaux et par l'acide ascorbique à raison de 8 comprimés à 0 gr. 05 par jour.

L'évolution favorable se poursuit. La température revient peu à peu à la normale. La tension artérielle s'élève progressivement à 7-11 1/2 le 18 juillet, 10-14 le 20 juillet, date où l'on supprime l'adrénaline, 9-14 le 22 juillet.

L'état du malade nous permet alors de pratiquer un examen radiographique. On découvre au niveau du poumon gauche, à la partie apicale, quelques nodules ne paraissant pas évolutifs. La radiographie des régions surrénales ne montre pas de calcifications.

Le 29 juillet on arrête le traitement, sauf l'administration de Cl Na à raison de 4 gr. par jour. L'amélioration se poursuit, la température est désormais revenue à la normale ; la tension artérielle était à 10-16 le 15 août.

Il pèse 62 kg. 100.

Le 18 août, le jeune C... quitte notre service, sa tension artérielle est à 16-9 1/2. Il marche.

Le 18 septembre 1939 il vient nous consulter. Il est en bon état général. Son poids est stationnaire. Sa tension est à 14-9. Il n'a plus de traitement. Il va retourner à ses occupations.

OBSERVATION N° 2

*due à l'obligeance du Professeur Moreau
et du Docteur de Gennes*

Il s'agit d'un malade de 53 ans suivi en ville. Depuis toujours il accuse une constipation opiniâtre, des vomissements faciles. Il est porteur d'une dilatation gastrique avec gaz et température.

Le 25 mars 1934, une crise survient. Elle va se caractériser par un vomissement, une élévation brutale de la température à 40°. Douleur dans la région appendiculaire durant vingt-quatre heures, irradiant ensuite dans le flanc gauche. Cette crise dura huit jours ; pendant la durée de la crise la température se maintient à 39-40°. Le 15 juillet le malade semble guéri. En novembre 1934 rechute durant huit jours. La douleur est localisée à gauche. La température modérée. La constipation opiniâtre. Surtout on constate une pigmentation de la peau, un état de maigreur. Les examens pratiqués à cette époque montrent une insuffisance digestive traduite par les tests des fibres musculaires, des graisses neutres, d'amidon dans les selles. A cette date l'urée est à 0,30, la glycémie à 0,96, le cholestérol à 1,60, le B W est négatif, la T.A. est à 13-7. Les médecins consultés évoquent tour à tour le diagnostic d'insuffisance pancréatique chronique, ou néoplasique, le diagnostic d'une cirrhose pig-

mentaire, le diagnostic d'une insuffisance surrénale, le diagnostic d'une psychasthénie.

Depuis novembre 1934 son état est assez bon, il continue à être constipé et à avoir des gaz.

Le 16 décembre 1938, à la suite d'une émotion, il a une absence de mémoire qui dure une heure. A la suite de cet incident, la symptomatologie se modifie. Il accuse du dégoût, des nausées au réveil, mais surtout de l'amertume, de l'anorexie. La langue est blanche.

Il passe ses vacances en Algérie. Il a bon appétit. Mais il se fatigue.

Après son retour, l'anorexie reprend. Il maigrit, son poids passe de 71 à 57 kgs. Il mange par devoir, il a du dégoût pour la viande. Gêne d'évacuation des gaz, constipation, sensation de plénitude gastrique, sont encore accusés par le malade.

Le 13 mai 1939 il consulte le Docteur Moreau. Depuis cinq à six jours il se plaint d'une gêne de la station debout. C'est la première fois qu'il constate ce symptôme. Elle est pour sa profession un obstacle important. Dyspnéique, dyspnée apparaissant à l'effort, s'accompagnant de palpitations. Il a bon sommeil, dormant dix heures par jour, et au réveil il est très bien. Il accuse en outre du hoquet, des renvois sans régurgitation, des tiraillements douloureux du dos.

A l'examen, le Docteur Moreau constate une pigmentation, très évidente, évoquant la mélanodernie addisonnienne. Par ailleurs l'examen cli-

nique s'avère négatif ; cependant le pancréas est sensible ; la T.A. est à 10-7. Enfin il n'y a pas de tuberculose pulmonaire. Les examens des laboratoires montrent une augmentation légère du taux de l'urée sanguine à 0 gr. 43, un abaissement du taux de la glycémie à 0 gr. 85 p. 1.000 ; le taux du cholestérol est de 1 gr. 85.

En présence de cette pigmentation caractéristique, de l'asthénie, de la frilosité, de la somnolence, le diagnostic d'insuffisance surrénale est porté.

A la fin du mois de juin 1939, le malade vient consulter le Docteur Moreau. Il continue à maigrir. La pigmentation s'exagère, surtout la fatigue s'est accrue. Elle est si marquée qu'il lui est impossible de garder plus de cinq minutes la station debout. Parallèlement les troubles digestifs se sont aggravés. Un traitement à base d'extraits cortico-surrénaux ne donne aucun résultat. La cystéine n'amène aucune amélioration. Seule la rechloration par voie intraveineuse et par voie buccale améliore le malade, au reste d'une façon passagère.

Au mois de juillet l'aggravation de la maladie revêt une allure dramatique. Il est alors suivi par les Docteurs Moreau et de Gennes. Il a perdu 7 kgs, son poids est tombé à 50 kgs. Sa tension artérielle est passée à 8-5.

On institue un traitement à base de désoxycorticostérone (syncortyl) à raison de 25 mmg. par jour.

Au bout de dix-huit jours de traitement il re-

prend 10 kgs. La pigmentation disparaît peu à peu. Les troubles digestifs diminuent puis disparaissent. La tension artérielle s'élève.

Depuis le malade a progressé dans la voie de l'amélioration. Il continue son traitement. Il retravaille.

Nous retiendrons de cette observation, au point de vue clinique, qu'une émotion avec perte passagère de mémoire a marqué le début d'une poussée.

Au point de vue thérapeutique, l'efficacité contrôlée, par rapport aux autres traitements, de la désoxycorticostérone, employée sous forme d'acétate, à doses élevées (25 mmg. par jour pendant dix-huit jours).

OBSERVATION N° 3

due à l'obligeance du Professeur Carnot.

Malade suivi par le Docteur Caroli

Il s'agit d'un malade, P..., 48 ans, mécanicien, qui fit trois séjours successifs dans le service.

Le début de la maladie remontait au mois de juin 1938 et s'était manifesté par des crises douloureuses dans la région lombaire et le bras droit. A partir de cette date il maigrit. L'amaigrissement est de 8 kg. au mois d'octobre. En même temps il se sent fatigué, perd l'appétit ; les digestions sont lentes et difficiles. Les signes se manifestent sur-

lout par des crises. Il cesse son travail le 20 octobre 1938, se repose, se sent mieux, essaye de reprendre son emploi, y renonce le 23 novembre. Il se plaint de tiraillements dans la région épigastrique, de douleurs dans l'hypocondre gauche, de gêne précordiale, de dyspnée d'effort.

Il entre dans le service du Docteur Caroli le 2 décembre 1938. Dès le premier examen une pigmentation brune, généralisée, prédominant au niveau des alvéoles mammaires et des organes génitaux, attire l'attention.

La température est à $37^{\circ}2$, le pouls à 76. L'auscultation du cœur décèle un souffle systolique intense. La T.A. est à 10 1/2-7 1/2. Les autres appareils n'offrent rien à signaler. Les radiographies des capsules surrénales, des poumons, de la selle turcique sont normales. Les examens de laboratoire effectués le 6 décembre 1938 fournissent les renseignements suivants :

Chlorures	10 gr. 413	par litre
Chlore globulaire ..	1 gr. 846	
Chlore plasmatique	2 gr. 698	
—— Rapport = 0,68		
Azotémie	0 gr. 675	
Glycémie	0 gr. 94	

La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Sous l'influence du repos, de la rechloruration à la dose de 6 gr. par jour, amélioration sensible.

La T.A. oscille entre 11-7 et 10-6 $\frac{1}{2}$. Poids : 62 kg. 800. On supprime l'ingestion de Na Cl, on remplace par du sérum salé Hypotonique, auquel on associe du citrate de soude et du bicarbonate de soude.

Le 22 décembre il termine son premier séjour pour passer les fêtes du Nouvel An dans sa famille.

Les jours suivants un régime hypersalé et 20 cc. de sérum salé hypertonique à 20 % le maintiennent en bon état.

Malheureusement, le 6 janvier, on ne réussit pas sa piquûre, piquûres qui devenaient chaque jour plus difficiles. Il ne prend que 1 gr. 5 de sel. Le soir il est pris d'une grosse diarrhée, se sent très fatigué.

Le 7 janvier 1939, il commence son second séjour. Dès son arrivée, il reçoit une injection sous-cutanée de 500 cc. de sérum physiologique. Le lendemain matin, sa température est à 39°8, température que ni la gorge ni les poumons n'expliquent. La T.A. est à 11 $\frac{1}{2}$ -6 $\frac{1}{2}$. Jusqu'au 13 janvier 1939 la température se maintient élevée ; un foyer de râles est décelé à la base droite. Sous l'influence de la thérapeutique les signes s'amendent, et la fièvre tombe. La rechloruration à la dose de 6 gr. puis de 7 gr. par joue et par voie buccale est bien supportée ; le malade prend le soir un peu d'elixir parégorique. Le poids s'élève à 62 kg., puis 63 kg. La T.A., d'abord passée à 9 $\frac{1}{2}$ -6, remonte à 10 $\frac{1}{2}$ -6 $\frac{1}{2}$. Et il termine le 3 février son second séjour.

Il va bien, sort, se promène, a bon appétit. Sa

T.A. se maintient. Il continue son traitement salé.

Vers la fin du mois de février il se plaint pendant une semaine d'une douleur dans l'épaule gauche.

Le 6 mars, il éprouve subitement un malaise, se sent très fatigué. Il consulte le Docteur Caroli qui lui ordonne de l'extrait cortico-surrénal. Le soir même de son injection, il se sent très mal, il ne dort pas. Trois ou quatre jours plus tard il se sent plus fatigué, vomit et les vomissements vont aller en se répétant.

Vers le sixième jour, l'asthénie progresse ; asthénie à la fois musculaire, le malade ne pouvant pas se lever, ne voulant pas qu'on le bouge, et psychique. Il interrompt alors les piqûres et, sur les conseils du Docteur Caroli, entre à nouveau, pour un troisième séjour, dans le service.

Dès le 17 mars 1939, lendemain de son arrivée, on commence par lui faire 5 ampoules de cortine Choay, 1/2 litre de sérum physiologique. Les jours suivants on augmente la dose de cortine Choay (10 ampoules par jour). Le malade va mieux, la T.A., de 9-5 1/2 à son arrivée, passe à 11 1/2-7 1/2. Il reprend 350 grammes.

Le 30 mars, on diminue la dose de cortine à 8, puis le lendemain à 4 ampoules. Immédiatement la fatigue augmente, la T.A. baisse, la douleur de l'épaule s'accroît. On remonte à 6 ampoules, le malade va mieux. Il continuera du reste à recevoir chaque jour 6 ampoules jusqu'au 9 mai.

Le 22 avril, il prend froid, se sent moins bien. Les urines sont diminuées de volume, hautes en couleur, contiennent beaucoup d'urobiline, mais pas de sels biliaires.

Les jours suivants son état s'améliore, mais la douleur de l'épaule persiste. Il a encore maigri, ne pesant plus que 56 kg. 450.

Le 14 mai, il se sent à nouveau très fatigué ; il a perdu 3 kg. en quinze jours. On augmente la dose de cortine Choay à 10 ampoules. Amélioration passagère.

Le 18 mai, malgré 12 ampoules de cortine Choay et 14 gr. de sel par la bouche il reste stationnaire. Jusqu'au 28 mai il recevra 12 ampoules de cortine Choay par jour. La température reste oscillante entre 37° et 38° avec de temps à autre une poussée à 38°5-39°. La T.A. est à 9 1/2-6. Le laboratoire fournit les renseignements suivants :

Chlore plasmatique 3 gr.

Chlore globulaire 1 gr. 45

—— Rapport 0,48

C'est le 29 mai 1939 qu'on commence un traitement par la désoxycorticostérone. Après les premières injections la T.A. s'élève à 11-7,5, mais la fièvre persiste. Le traitement est poursuivi à raison de 2 mmg. par jour jusqu'au 29 mai, une amélioration est constatée, mais elle est passagère.

Du 4 au 18 juin 1939 il reçoit 2 ampoules de

syncortyl ; mais la température reste oscillante entre 37° et 39°.

Entre temps une radiographie pulmonaire et l'épreuve de la galactosurie n'apportent pas de renseignements nouveaux. L'urée est à 0 gr. 51. Le syncortyl est suspendu le 18 juin.

La cachexie progresse, la T.A. se pince : 9-7, 9 1/2-7 1/2 pour remonter à 11-8. La diurèse diminue. Il meurt le 30 juin dans la soirée.

Cette observation est intéressante à plusieurs égards.

Comme dans l'observation n° 2 l'importance des troubles digestifs n'est pas pour nous surprendre. Nous avons insisté sur ce point dans la première partie de notre exposé. La notion des poussées déclenchées par un épisode infectieux est également caractéristique, de même que le fait que les premières poussées cèdent avec le repos, les suivantes après rechloruration, les troisièmes après injections d'extraits cortico-surrénaux. Mais cette action favorable s'épuise assez vite, malgré l'augmentation des doses employées. Un rapide calcul fait ressortir que, du 6 mars au 28 mai 1939, le malade a reçu 550 ampoules de cortine Choay.

Nous avons retenu surtout cette observation parce que la désoxycorticostérone n'a pas amené un résultat miraculeux. On peut essayer d'analyser les raisons. D'une part comparativement aux doses

d'extrait employées, les doses de syncortyl sont faibles. Nous ne pouvons pas fixer un chiffre exact, car nous ignorons si les ampoules utilisées étaient dosées à 5 mg. ou à 2 mg. Dans le cas extrême, la dose totale aurait été de 90 mg.

D'autre part, nous manquons d'éléments de comparaison entre l'activité de la désoxycorticostérone et de l'acétate de désoxycorticostérone (syncortyl).

La rechloruration a eu de bons effets, mais passagers. Car en effet, dans le « diabète salé » qu'est la maladie d'Addison, on ne peut concevoir la fixation du Na que lorsque la cortine intervient et régularise le métabolisme. C'est pourquoi l'administration simultanée nous paraît souhaitable.

En admettant enfin que la mort du malade soit sous l'unique dépendance de la maladie d'Addison, en admettant qu'un processus pathologique ait détruit complètement le cortex, l'hormonothérapie, pour être efficace, doit être substitutive qualitative-ment (et nous croyons que le monoacétate de désoxycorticostérone répond dans une certaine mesure à cette exigence), mais également quantitativement — c'est-à-dire doit atteindre un certain seuil. Or il est logique de penser qu'un tel seuil soit élevé, du moins provisoirement, chez un sujet dont le métabolisme est depuis longtemps compromis et chez lequel, en admettant l'hypothèse de Riml, « la substance d'insuffisance surrénale » s'est accumulée.

Enfin nous rappellerons la présentation de malade faite à la Société Médicale des Hôpitaux le 17 mars 1939 par MM. de Gennes, Mahoudeau, Tavernier et Vila, intitulée Maladie d'Addison, premiers essais et résultats d'une cortine de synthèse : Premiers résultats encore incomplets, mais cependant très probants de l'action d'une hormone de synthèse préparée à partir du cholestérol, suivant la formule de Reichstein sur une maladie d'Addison à évolution grave.

Les auteurs de cette communication soulignent que l'aspect clinique de ce cas a attiré l'attention :

1° Par la rapidité de l'évolution, la subintrance des poussées évolutives presque toutes déclanchées par des accidents infectieux légers contre lesquels le malade ne se défend guère et par l'allure générale de gravité du syndrome. Il est à noter que chaque poussée a été précédée d'une ascension progressive et régulière de la température qui s'élève sans arrêt jusqu'à l'apparition de signes graves.

2° Le second fait est l'action heureuse mais inégale des diverses cortines employées dont il a fallu des doses considérables pour juguler l'évolution des poussées.

3° Le troisième point qui fait l'objet de la communication est l'heureux effet d'une cortine de synthèse qui se trouvait pour la première fois employée en clinique.

DISCUSSION SUR LE TRAITEMENT MODERNE DE LA MALADIE D'ADDISON

Avant de conclure ce travail, nous voudrions essayer de préciser la place et l'importance de la désoxycorticostérone dans le traitement de la maladie d'Addison.

Il n'est pas question pour nous d'établir une statistique sur quatre cas que nous relatons.

Nous n'avons pas voulu utiliser le terme de cortine synthétique, bien que cette dénomination semble déjà répandue. Il y a à cela plusieurs raisons.

Le nom de « cortine » que Hartmann fit breveter en 1927 représentait pour lui un extrait aqueux de corticosurrénale obtenu par précipitation saline. Il n'est d'ailleurs pas spécifique (Roche, Martin, Junet). Si on assimile le terme « cortine » à l'hormone corticosurrénale, on s'aperçoit que, suivant les pays et les auteurs, cette hormone est nommée différemment : eschiatine, epinephrophloïne, interrénaline, adrénacortex, ou extrait corticosurrénal, etc... Si on assimile le terme cortine au principe actif de l'hormone corticosurrénale, la désoxycorticostérone ne le résume pas. Nous l'avons vu.

Enfin, il serait à craindre qu'une confusion s'établisse et que l'on considère la désoxycorticostérone, comme on considère l'insuline ou l'adréna-

line ; or, nous référant aux conditions d'une sécrétion interne exposées par Gley, il n'est pas à notre connaissance, publié qu'on ait pu caractériser dans le sang veineux et dans la lymphe qui sort de la capsule surrénale la désoxycorticostérone et, *a fortiori*, son acétate. Il est à regretter qu'un terme international désignant l'hormone corticosurrénale et son principe actif n'ait été créé. Mais en attendant la précision doit avoir le pas sur la facilité.

1° Les extraits corticosurrénaux. Cette opothérapie présente des inconvénients.

Le premier est d'ordre économique. Le prix de revient en est très élevé. Il est difficile d'obtenir des glandes fraîches en quantité industrielle. La teneur de la glande en principe actif est évaluée au 1/50.000. Cinq kilos donnent environ 100 cc. d'extrait.

Il faut beaucoup de travail pour débarrasser les extraits de l'adrénaline, des lipoides et des protéines. D'après M. Rivoire, il fallait compter en 1935 une somme de 60.000 francs par an et par malade.

Tous les extraits, même préparés suivant les techniques les plus rigoureuses, ne possèdent pas la même activité. Ils sont plus ou moins purifiés. Leur teneur en principe actif est plus ou moins constante. Ils sont dosés suivant des unités conventionnelles dont la multiplicité constitue, même en admettant la constance des produits, un sérieux obstacle pour le clinicien.

La thérapeutique par les extraits corticosurrénaux n'a pas justifié les espoirs qu'on avait mis en elle. Il faut rapidement atteindre des doses considérables passant de 10 à 80 cm³ pour obtenir un effet, qui du reste s'épuise rapidement. Une observation de Véran de Nantes relate qu'une de ses malades reçut 501 cm³ d'extrait soit 15 kg. de cortex surrénal, fournis par 34 bœufs. Elle mourut, cependant, tout comme le malade de notre troisième observation qui reçut 550 ampoules de cortine Choay.

En présence de cette insensibilité de l'organisme à l'extrait cortico-surrénal, on a parlé de cortico-résistance.

L'hormone utilisée agit-elle comme un antigène et l'antihormone produite est un anticorps.

Les *anticorps* sont-ils des constituants habituels du sang neutralisés dans les conditions normales (Collip).

Les opinions varient. Il n'est pas prouvé que les antihormones s'opposent aux hormones qui sont produites dans le corps même de l'animal en expérience.

On a pu invoquer l'impureté des extraits, en particulier la présence d'albumines étrangères.

De plus, chez certains sujets, on constate des phénomènes d'intolérance, du même ordre que ceux que nous signalons dans notre troisième observation.

Quant aux résultats cliniques éloignés, ils sont assez décevants, si on en juge d'après les statisti-

ques de Harrop (1933), les cas étudiés à la Mayo Clinic de mai 1930 à juin 1934 ; les cas de Hansen, les cas de M. de Gennes, de Thaddea. De plus, comme le font remarquer en 1934 Lissner, Taylor et Leat, les statistiques les plus importantes sont basées sur des cas traités en clinique par des médecins ayant à leur disposition de grandes quantités d'extraits qu'ils peuvent dépenser sans compter. La situation est fort différente pour le malade isolé qui doit acheter les médicaments de ses propres deniers.

2° Hormonothérapie de substitution.

Nous n'aborderons pas ce problème qui nous obligerait à étudier le problème des corrélations glandulaires du cortex surrénal. L'analogie de la structure moléculaire a déjà été signalée. Sans être dogmatisé par le spécificité glandulaire, il nous paraît prématuré d'en tirer les conclusions de certains. Bornons-nous à relater les résultats obtenus par Marañon avec le testostérone.

3° L'insuffisance des extraits cortico-surrénaux

a provoqué le développement des thérapeutiques compensatrices des troubles métaboliques engendrés par la déficience surrénale.

Le régime hypersalé et l'administration de chlorure de sodium permettent d'équilibrer, du moins au début, une maladie d'Addison. On administre le sel soit par capsules, soit en injection de sérum physiologique ou dans les cas graves de solutions salées hypertoniques.

Pour lutter plus efficacement contre l'acidose et la diminution de la réserve alcaline, l'administration simultanée de chlorure de sodium, de citrate de soude et de bicarbonate de soude, semble la méthode de choix.

Il est bien évident que la rechloruration doit être continue et qu'elle ne saurait cesser parce qu'on injecte un extrait cortico-surrénal, ou un de ses principes actifs.

Quoique M. Rivoire ait signalé par cette méthode des cas de guérison, nous voulons souligner que le Na Cl seul ne suffit pas, même à hautes doses, chez le chien décapsulé, à maintenir pendant longtemps la vie.

La restriction en potassium est le complément physiologique de l'apport en sodium. Wilder, Kendall et leurs collaborateurs rapportent une étude métabolique minutieuse effectuée à la clinique Mayo chez trois addisonniens, pour savoir si l'augmentation de l'apport en K favorisait l'apparition des crises et si la restriction de l'apport en potassium pouvait réduire les besoins en sel de Na et en extrait de cortex surrénal. Ils en concluent que la teneur en K du régime influence l'évolution de la maladie et la production des crises.

L'apport en K ne dépassant pas 4 grammes par jour, ce qui représente la quantité habituelle dans une alimentation normale, peut provoquer le rapprochement des crises. Il peut ne pas être possible d'empêcher les effets du K au moyen de l'adminis-

tration de Na atteignant 18 gr. de Na Cl et 5 gr. de citrate de soude par jour.

Par contre, si l'apport de K est abaissé à 1 gr. 60 environ par jour, les besoins en Na et Cl diminuent et il est possible de maintenir les patients en bon état avec des doses plus faibles de Na que celles qui sont autrement nécessaires. Les auteurs soulignent qu'il faut rechercher plutôt une dose optima de Na Cl qu'une dose minima.

Quant au régime, il se heurte à des difficultés.

Voici le régime auquel ils se sont arrêtés :

Potassium : 1 gr. 6 ; albumine : 57 gr. ; calories : 2.350.

Petit déjeuner :

Jus d'orange	100	grammes
Flocons d'avoine	15	—
Ouf (1 œuf)	50	—
Pain	50	—
Beurre	20	—
Crème à 40 pour 100	75	—
Café à volonté.		

Déjeuner :

Bœuf (poids non cuit)	70	grammes
Pommes de terre (3 fois cuites)	100	—
Carottes	25	—
Céleris	25	—

Pamplemousse (4 tranches)	55	—
Pain	50	—
Beurre	25	—
Crème à 40 pour cent....	20	—
Thé ou café à volonté.		

Dîner :

Fromage	40 grammes	
Riz (poids net)	25	—
Tomates	50	—
Pommes	80	—
Pain	50	—
Beurre	25	—
Crème à 40 pour cent....	20	—

Ce régime contient suffisamment d'albumines et de vitamines A et C. Il est par contre insuffisamment pourvu en chaux et autres minéraux. On peut ajouter du phosphate de chaux, du fer, du sel, et les vitamines B₁ et B₂ pour lesquelles il est déficitaire.

Les heureux résultats obtenus au moyen de ce régime montrent bien l'importance du potassium dans la pathogénie des troubles humoraux de l'insuffisance surrénale.

c) *Cystéine*. — Introduite en 1931 par M. Rivoire dans la thérapeutique, son action favorable semble indiscutable. Les travaux de MM. Binet et Rivoire ayant mis en existence chez les animaux décapsulés une perturbation de l'équilibre gluta-

thionémique, on a tenté le traitement de la maladie d'Addison par un constituant du glutathion, la cystéine. Les résultats ont été confirmés par Leobardy, Labbesse, Thaddea et Stevenin. Son effet ne semble pas constant ainsi que le prouve notre observation N° 2.

d) *La vitamine C*, isolée de la substance cortico-surrénale par Szent Györgi, jouerait, pour A. Girouet et P. Leblond, un rôle protecteur vis-à-vis du glutathion. Pour Wilkinson et Ashford, l'acide ascorbique serait nécessaire à la stabilisation des deux hormones surrénales. MM. Lœderich et ses collaborateurs ont rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux un cas de maladie d'Addison traité par l'acide ascorbique. Cette thérapeutique entraîna une transformation du malade remarquable par sa rapidité.

Quelle est donc, pour conclure, la place qu'il convient d'attribuer à la désoxycorticostérone dans le traitement de la maladie d'Addison ?

Son prix de revient relativement modéré, minime même par comparaison avec celui des extraits actifs, en permet un plus large usage. Cet usage dépasse même le cadre de la maladie d'Addison.

Son activité est évidente dans trois des observations que nous publions. Peut-on parler de guérison ? Nous manquons de recul pour l'affirmer. Il est un fait certain, c'est que la désoxycorticostérone, après l'échec des autres méthodes, a constitué une thérapeutique véritablement héroïque des crises

dramatiques de la maladie d'Addison. Les effets de la désoxycorticostérone se sont manifestés après une période de latence dont la durée varie entre vingt-quatre et quarante-huit heures. La fièvre est tombée ; l'asthénie, les troubles digestifs, les douleurs, la mélanodermie ont régressé jusqu'à disparaître. Les malades ont pu reprendre leurs occupations. Parallèlement les troubles de métabolisme humoral ont été compensés. Le poids augmente.

Certes, de tels résultats obtenus avec des extraits ont été antérieurement publiés. Nous avons vu, par les résultats cliniques éloignés, ce qu'il fallait en conclure.

Les doses de désoxycorticostérone à utiliser sont variables. D'une part, il nous est apparu qu'il fallait atteindre une action substitutive dans les épisodes aigus et que, pour cela, une dose atteignant 15 à 25 mg. par jour était nécessaire. D'autre part, un seuil de substitution doit être trouvé pour compenser l'insuffisance surrénale dans l'intervalle des crises. Nous avons vu que cette dose pouvait augmenter si on n'avait soin de restreindre l'apport en K, d'augmenter l'apport en sodium, de diminuer l'effort physique, et que dans les formes légères elle pouvait même s'annuler par la diététique. Dans les formes de moyenne gravité de 2 à 10 mg. sont nécessaires, par semaine.

Peut-on impunément utiliser de hautes doses ? Dans certains cas dramatiques, cela peut constituer une nécessité. Mais en dehors des crises, quoique

nous n'en ayons pas l'expérience clinique, il est possible d'admettre qu'un phénomène de blocage interviennent, phénomène comparable au blocage de l'antéhypophyse provoquée par de fortes doses de folliculine, qu'il faudrait donc éviter.

Nous signalerons enfin qu'il n'est pas établi, à notre connaissance, une correspondance entre l'activité des divers extraits cortico-surrénaux employés en clinique et la désoxycorticostérone. Elle serait d'ailleurs relative.

Notre impression est que la désoxycorticostérone constitue un progrès important dans le traitement de la maladie d'Addison.

CONCLUSION

1° Le traitement de la maladie d'Addison a progressé considérablement depuis dix ans. Ces progrès sont la conséquence d'une part, d'une préparation de plus en plus perfectionnée d'extraits cortico-surrénaux, d'autre part, de l'étude plus complète du syndrome humoral de cette affection.

2° Les extraits cortico-surrénaux n'ont cependant pas justifié les espoirs qu'ils avaient suscités. Cela tient d'une part, à leur prix de revient élevé, d'autre part, à l'inconstance de leur action. Cette action est en effet limitée par l'augmentation rapide des doses efficaces et par l'apparition de phénomènes humoraux dénommés cortico-résistance.

3° Les médications adjuvantes (rechloruration, restriction en potassium, cystéine, acide ascorbique), malgré les résultats satisfaisants obtenus, n'interviennent que pour compenser une partie des troubles métaboliques, mais ne peuvent résumer le traitement.

4° Les travaux de Reichstein ont permis la synthèse d'un des principes actifs de l'hormone cortico-surrénale : la désoxycorticostérone. Cette substance appelée prématurément « cortine synthétique », ne

résume pas non plus toute l'activité de l'hormone cortico-surrénale.

5° Son application à la thérapeutique ainsi que le prouve l'étude que nous en avons faite, constitue un important progrès. S'il est encore trop tôt pour dire qu'elle est capable d'amener la guérison de la maladie d'Addison, il est un fait qu'elle a donné des résultats excellents dans le traitement des crises aiguës de la maladie. Son prix de revient facilite sa vulgarisation. Les doses à utiliser sont variables suivant l'allure de la maladie. Les doses prodiguées en cas de crise peuvent atteindre 15 à 25 mg. alors qu'elles peuvent s'annuler dans les formes légères équilibrées par la thérapeutique adjuvante ou rester de 2 à 10 mg. par semaine dans les formes moyennes.

Vu : Le Doyen,

TIFFENEAU.

Vu : Le Président,

LAUBRY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Stewart et Rogoff. — Influence of adrenal extract on survival of adrenalectomized dogs. American journal of physiology 1926, n° 84, p. 660.

Hartman et coll. — The hormone of the adrenal cortex. American journal of physiology. 1928, n° 86, p. 393.

Swingle et Pfiffner. — Preparation and properties of the cortical hormone. American journal of physiology 1931, n° 98, p. 944.

Reichstein. — Chemie des Cortins und seiner Begleitstoffe in Enrg. der Vitamines, und Hormonforschung.

Kendall et Coll. — Isolation in cristalin form and the cortical hormon of the suprarenal. Proceedings staff meet. Mayo Clinic. 1936, n° 11, p. 273.

— Adrenal cortex extract. American Medical Association, 1935, n° 105, p. 1486.

Loeb. — Action of sodium Hydrochloride upon Addison's disease. Science, 1932, n° 76, p. 420.

— J.A.M.A., 104, 2.149 (1935).

Riml (graz). — *Klin. Woch.* 1936 II, p. 1936 ; 1937 I, p. 801 ; 1939, VIII, p. 265 ; *Pflügers Arch.* 238, p. 345 (1936) ; *Arch. f. exper. Path.* 188, 35 (1937) ; 189, 659 (1938) ; *Z. Klin. Med.* 1938, I, 385 ; XVI, internat. Kongr. Physio. Zürich 1938, 2, 313.

Verzar et coll. — *Biochim. Z.* 267, p. 204 (1933) ; 278, p. 396 (1935) ; 292, p. 159 et 182 (1937). *Pfugers Arch.* 236, p. 693 (1935) ; 237, p. 476 et 483 (1936) ; 239, p. 136 (1937) ; XVI, internat. Kongr. Physio. Zürich 1938, 1, 50.

Warburg et Khristian. — *Biochem. Z.* 254, p. 438 (1932) ; 257, p. 492 (1933).

Thaddea. — *Klin. Wochr.* 1935, II, 1275.

Baumann et Kurland. — Changes in the inorganic constituents of the blood in adrenalectomised cats and rabbits. *Journal of biological chemistry*, 1927, n° 71, p. 281.

Binet et Weller. — L'exagération du taux du glutathion oxydé dans le sang des addisonniens. *C.R. de la Société de Biologie*, 28 mai 1938.

Leobardy et Labesse. — Le traitement de la maladie d'Addison par la cystéine. *La Presse Médicale*, 1934.

Hollmann. — *Med. Klin.* 20, 660, 1939.

Houssay et Marenzi. — *C. R. Soc. Biol. Paris* 107, 1198 (1931).

- Reichstein.* — Ergebnisse der Hormon und vitaminforschung (Akadem. Verlagsgesellschaft. Vol. n° 1, 1937, Leipzig.
- Abelous.* — C. R. Soc. Biol. Paris, 47, 458 (1895).
- Parnas.* — Klin. Wschr. 1935 II, p. 1017.
- Rivoire.* — Presse Médicale, 13-1-1932, p. 66 ; 13-7-1935, p. 1122 ; 7-1-1939, p. 21.
— Acquisitions récentes d'endocrinologie, n° 140, 790.
— Société Médicale des Hx. 19 Nov. 1937.
- De Gennes et coll.* — Société Méd. des Hx. 17 Mars 1939, p. 502, n° 10.
- Loeper.* — Soc. Méd. des Hx. 24 Juin 1938.
- Loederich.* — Soc. Méd. des Hx. 21 Janv. 1938.
- Sivadjan.* — La chimie des vitamines et des hormones, 2° édit. Paris 1938 (Gauthier-Villars).
- Les régulations hormonales.* — Rapport présenté aux Journées Méd. Intern. Oct. 1937. Bailler 1937.
— Rapport de M. Tiffeneau, Hormones surrénales (chimie et pharmacodynamie), p. 467.
— Rapport de M. Sergent, Insuffisance surrénale aiguë, p. 528.
— Rapport de MM. Roch, Martin et Junet (Genève), Le traitement hormonal de la maladie d'Addison.

Ruzicka. — Rapport général sur les hormones, p. 255 (discussion et rapport du VI^e Conseil de Chimie (4 au 9 oct. 1937, Bruxelles) sur les vitamines et les hormones.

Verzar and Mac Dougall. — Absorption from the intestine (Longmans, Green and C^o), London 1936).

Wilder, Kandall and Coll. — L'ingestion de potassium, point important dans la maladie d'Addison.

Wilkinson, Ashford. — La déficience en vitamines C dans la maladie d'Addison (The Lancet n^o 5904, 24 Oct. 1936, p. 967 à 970).

Marañon. — P. M. n^o 25, 30 Mars 1935, p. 507.

Mainzer. — Les troubles de la fonction rénale dans la maladie d'Addison. Schweizerische Medi. Wchs. 67, n^o 2, 9-1-1937, p. 31, 33.

